



MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

EP00/5356

4



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. INT.

N. MI2000 A 000422

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

Roma, li 10 LUG. 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE
IL DIRIGENTE
Dr. A. CARONE

Angelo Capone

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2000 A 1000422

REG. A

DATA DI DEPOSITO

03/07/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

[]/[]/[]

D. TITOLO

"Sistemi terapeutici per forme farmaceutiche orali di principi attivi aventi sfavorevoli caratteristiche organolettiche"

L. RIASSUNTO

Viene descritta una composizione contenente uno o più principi attivi inglobati in una struttura a matrice a tre componenti, formata cioè da matrici successive di natura anfifila, lipofila o inerte e infine incorporate o disperse in matrici idrofile. L'accoppiamento di più sistemi di controllo della dissoluzione del principio attivo permette di modulare la velocità con cui il principio attivo passa allo stato disciolto nei fluidi acquosi e/o biologici e di mascherare caratteristiche organolettiche sfavorevoli dell'ingrediente attivo, così da permettere la preparazione di compresse masticabili contenenti principi attivi a medicazione locale o sistemica senza compromettere, anzi favorendone la cinetica di assorbimento.

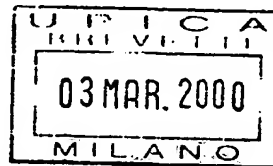
M. DISEGNO



**"SISTEMI TERAPEUTICI PER FORME FARMACEUTICHE ORALI DI
PRINCIPI ATTIVI AVENTI SFAVOREVOLI CARATTERISTICHE
ORGANOLETTICHE"**

a nome : CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

con sede in: Panama (Repubblica di Panama)



M/ 200.04000422

* *

La presente invenzione ha per oggetto composizioni "taste masking" contenenti uno o più principi attivi inglobati in una struttura a matrice a tre componenti, formata cioè da matrici successive di natura anfifila, lipofila o inerte e infine incorporate o disperse in matrici idrofile. L'accoppiamento di più matrici, oltre a permettere controllo della dissoluzione del principio attivo modulando la velocità con cui il principio attivo stesso passa allo stato disciolto nei fluidi acquosi e/o biologici, consente la somministrazione orale di principi attivi aventi caratteristiche sfavorevoli di palatabilità o azione irritante sulle mucose della sede di somministrazione, particolarmente nella regione buccale.

La struttura plurimatriciale dell'invenzione è realizzata con l'inglobamento del principio attivo o miscela di principi attivi dapprima nella sostanza lipofila, che forma per compattazione o granulazione o impasto a caldo una matrice inerte in grado di incorporare in modo totale o parziale le sostanze da veicolare, quindi nella matrice anfifila, che favorisce la bagnabilità e la penetrazione capillare del fluido acquoso all'interno della matrice inerte, e infine con la realizzazione della matrice idrofila che contiene anche le precedenti strutture matriciali e controlla l'erosione della formulazione finale,

ad esempio in forma di compresse masticabili.

Le composizioni "taste masking" dell'invenzione sono particolarmente adatte per principi attivi appartenenti alle classi terapeutiche degli antiinfiammatori non steroidei e agli antibatterici topici.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

L'invenzione fornisce composizioni farmaceutiche orali "taste masking" contenenti uno o più ingredienti attivi comprendenti:

- una matrice inerte o lipofila costituita da alcoli a catena di atomi di carbonio C6-C20 oppure da acidi grassi C8-C20 o da esteri di acidi grassi con glicerolo o sorbitolo o altro polialcool a catena di atomi di carbonio non superiore a sei;
- una matrice anfifila costituita da lipidi polari di tipo I o II oppure da glicoli parzialmente eterificati con catene alchiliche C1-C4;
- una matrice idrofila esterna e contenente le precedenti matrici, formata prevalentemente da sostanze saccaridiche o destriniche o polialcooliche o cellulosico-derivate o appartenenti alla classe degli idrogeli;
- eventuali eccipienti funzionali alla stabilità della forma farmaceutica definita.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Le composizioni dell'invenzione possono essere ottenute con un metodo costituito dai seguenti stadi:

- a) Dapprima si ingloba il principio attivo per semplice miscelazione in una matrice o rivestimento di sostanze dotate di proprietà anfifile, più sotto specificate. L'impasto del o dei principi attivi con le sostanze anfifile può avvenire senza l'ausilio di solventi o con piccole quantità di

solventi idroalco

- b) La matrice ottenuta in a) viene incorporata in un eccipiente lipofilo o miscela di eccipienti a basso punto di fusione, provvedendo a somministrare calore, in modo da provocare il rammollimento e/o la fusione dell'eccipiente stesso che incorpora il principio attivo per semplice dispersione. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente si forma una matrice inerte, che può essere ridotta di dimensione fino ad ottenere dei granuli matriciali di natura inerte contenenti le particelle di principio attivo;
- c) Successivamente i granuli di matrice inerte sono miscelati ad uno o più eccipienti idrofili che, in presenza di acqua, hanno la capacità di rigonfiarsi. La miscela viene, quindi, sottoposta a compressione o a compattazione.

Le sostanze anfifiliche impiegabili secondo l'invenzione comprendono lipidi polari di tipo I o II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), ceramidi, glicolialchileteri quali dietilenglicolmonoetiletere (Transcutol®).

La matrice lipofila è costituita da sostanze scelte fra acidi grassi insaturi e/o idrogenati, loro sali, esteri o ammidi, mono-, di- o trigliceridi di acidi grassi o loro derivati poliossietilenati, cere, derivati colesterici o loro miscele tali che il punto di fusione si mantenga nell'intervallo da 40 a 90°C, preferibilmente tra 60 e 70°C.

Secondo una forma di attuazione dell'invenzione, si prepara dapprima una matrice anfifila ad alto contenuto di principio attivo, tipicamente compreso tra il 25 e il 95% p/p, disperdendo il principio attivo o la miscela di principi attivi in una miscela di sostanze anfifile, quale ad es. lecitina, altri

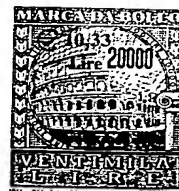
lipidi polari di tipo II, tensioattivi oppure in dietilenglicole-monoetilene; la matrice anfifila così ottenuta viene quindi miscelata o impastata generalmente a caldo con sostanze lipofile idonee a formare una matrice inerte, quali ad esempio acidi grassi saturi o insaturi, quali acido stearico, acido palmitico, acido laurico e acido laurilico acido miristico, mono-, di- o trigliceridi di acidi grassi insaturi o idrogenati, esteri di acidi grassi con polietilenglicoli (Gelucire^R), alcool cetilico, isopropil miristato, isopropilpalmitato, cere o loro miscele, in vari rapporti selezionati in modo che il punto di fusione o di rammollimento della miscela di sostanze lipofile si mantenga nell'intervallo tra 40° e 90°C, preferibilmente tra 60 e 70°C. In alternativa è possibile invertire l'ordine di formazione delle matrici inerte e anfifila, procedendo all'incorporazione della matrice inerte all'interno delle sostanze anfifile.

La matrice anfifila lipofila inerte così realizzata viene quindi ridotta in granuli mediante un processo di estrusione e/o granulazione, o altro processo noto che preservi la struttura di dispersione omogenea e matriciale della mescola iniziale.

La matrice idrofila è costituita da sostanze scelte fra idrossialchilcellulose, carbossialchilcellulose, polisaccaridi, destrine, pectine, amidi e derivati, polialcoli, in particolare xilitolo maltitolo e mannitolo.

I granuli di matrice lipofila contenenti il principio attivo sono miscelati alle sostanze idrofile sopra citate in rapporto ponderale tipicamente compreso tra 0,5:100 e 50:100 (matrice lipofila: matrice idrofila).

Le composizioni dell'invenzione possono inoltre comprendere altre sostanze quali polimeri dell'acido acrilico o metacrilico, lubrificanti, disaggreganti, agenti promotori di scorrevolezza, leganti, diluenti, o di



modifica delle caratteristiche organolettiche, quali dolcificanti, aromatizzanti, correttori del pH, coloranti.

I principi attivi che possono essere formulati secondo la presente invenzione sono principalmente quelli ad azione locale, vale a dire disinfettanti o antimicrobici del cavo orale, oppure sostanze che possono trarre giovamento da un precoce assorbimento da parte delle mucose del cavo orale, in particolare dalla sede sublinguale. Tra i primi si segnalano i sali di ammonio quaternario, quali benzialconio cloruro, cetilpiridinio cloruro o tibezone ioduro, e alcuni derivati amminici quali la benzidamina e la clorexidina con i suoi sali e derivati; tra i secondi si segnala la nimesulide ed i derivati degli acidi 3-arilpropionici e loro sali e derivati, in particolare ibuprofene, ketoprofene, naprossene, diclofenac e acido tiaprofenico, ed in generale i farmaci antinfiammatori con componente analgesica e gli antidolorifici; fluoruro di sodio.

Le composizioni dell'invenzione sono preferibilmente in forma di compresse o minimatrici.

I seguenti Esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

ESEMPIO 1

Un chilogrammo di Nimesulide viene posto nel granulatore ad alta velocità preriscaldato a circa 70° unitamente a 200 g di alcool cetilico e 25 g di palmitostearato di glicerolo: la miscela viene impastata per circa 15 minuti e tenuta agitata durante la successiva fase di abbassamento della temperatura fino al raggiungimento di circa 30 °C. Alla matrice inerte così realizzata vengono aggiunti, mantenendo le condizioni di agitazione e impasto, durante il raffreddamento 50 g di lecitina di soia e 50 g di glicole etilenico

monoetiletere. Il granulato viene normalizzato attraverso rete metallica di opportune dimensioni e miscelato con 50 g di idrossipropilmetil-cellulosa, 1320 kg di maltodestrine, 2 kg di miscela lattosio-cellulosa, 50 g di silice colloidale, 40 g di aspartame, 150 g di acido citrico, 75 g di aroma e 65 g di magnesio stearato prima di essere sottoposto a compressione. Si ottengono compresse di circa 500 mg di peso individuale che presentano una durezza idonea ad essere lentamente disciolte in bocca ed una palatabilità conveniente.

ESEMPIO 2

Operando come nell'esempio precedente, si preparano delle compresse masticabili sostituendo alla destrina il mannitolo ed alla miscela lattosio-cellulosa lo xilitolo: si ottengono compresse di gusto decisamente gradevole e in grado di generare per masticazione una sensazione di freschezza che potenzia l'aromatizzazione.

ESEMPIO 3

Operando con la sequenza descritta nell'esempio 1, ma con i componenti dettagliati nella seguente composizione unitaria:

-	principio attivo: ibuprofene	mg 100
-	costituente matrice lipofila/inerte: alcool cetilico	mg 15
-	costituente matrice anfifila: lecitina di soia	mg 8
-	costituenti matrice idrofila: mannitolo	mg 167
-	maltodestrine	mg 150
-	metilidrossipropilcellulosa	mg 30
-	ausiliari tecnologici: aspartame	mg 15
-	aroma	mg 5
-	silice colloidale	mg 5

si ottengono compresse di 500 mg di peso che presentano una erosione progressiva per somministrazione boccale con una buona copertura del sapore amaro ed irritante del principio attivo.

ESEMPIO 4

Operando con la sequenza descritta nell'esempio 1, ma con i componenti dettagliati nella seguente composizione unitaria:

- principio attivo: diclofenac sodico	mg 25
- costituente matrice lipofila/inerte: alcool cetilico	mg 5
- palmitostearato di glicerolo	mg 5
- costituente matrice anfifila: lecitina di soia	mg 7
- costituenti matrice idrofila: xilitolo	mg 168
- maltodestrine	mg 150
- idrossipropilmetilcellulosa	mg 20
- ausiliari tecnologici: aspartame	mg 5
- aroma	mg 5
- silice colloidale	mg 5
- magnesio stearato	mg 5

si ottengono compresse di 400 mg di peso che presentano una erosione progressiva per somministrazione boccale con una buona copertura del sapore irritante del principio attivo.

ESEMPIO 5

Operando con la sequenza descritta nell'esempio 1, ma con i componenti dettagliati nella seguente composizione unitaria:

- principio attivo: clorexidina	mg 2,5
---------------------------------	--------

- costituente matrice lipofila/inerte: alcool cetilico mg 0,5
- palmitostearato di glicerolo mg 0,5
- costituente matrice anfifila: dietilenglicole monoetiletere mg 0,3
- costituenti matrice idrofila: xilitolo mg 38
- maltodestrine mg 96
- idrossipropilmetilcellulosa mg 10
- ausiliari tecnologici: aspartame mg 3
- aroma mg 5
- silice colloidale mg 2
- magnesio stearato mg 2

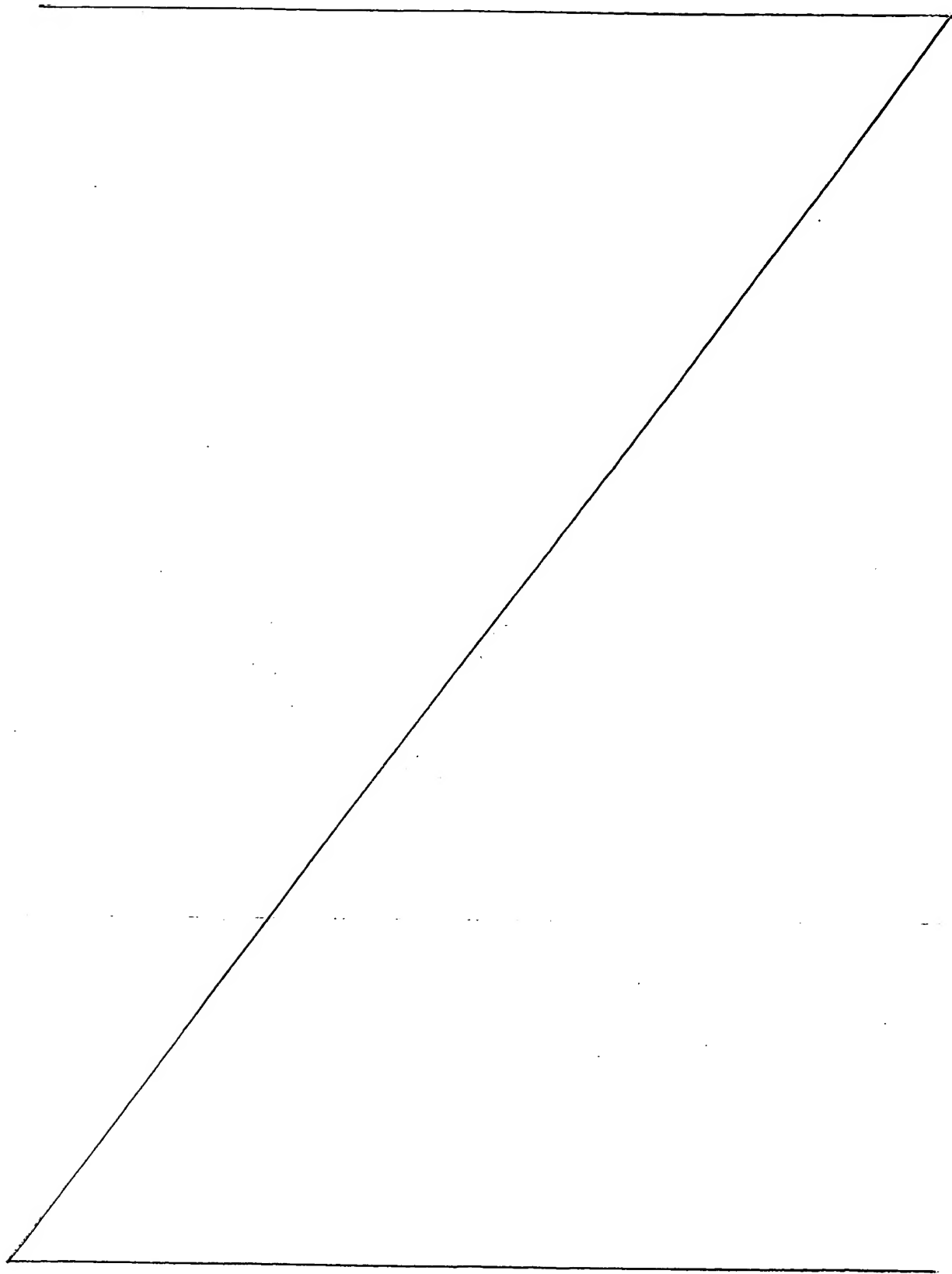
si ottengono compresse di 150 mg di peso che presentano una erosione progressiva per somministrazione boccale con una buona copertura del sapore irritante del principio attivo.

ESEMPIO 6

Un Kg di Nimesulide viene posto nel granulatore ad alta velocità preriscaldato a circa 70°C unitamente ad alcool cetilico g 125: la miscela viene tenuta impastata per circa 15 minuti e tenuta sotto agitazione durante la successiva fase di abbassamento della temperatura fino al raggiungimento di circa 30°C, viene quindi aggiunta nell'impasto lecitina g 30. Viene così realizzata la matrice che è poi normalizzata attraverso rete metallica di opportune dimensioni e miscelata con lattosio Kg 2.415, maltodestrine Kg 1.0, idrossipropilmetilcellulosa g. 50, silice colloidale g 50, aspartame g. 40, acido citrico g 150, aroma g 75 e magnesio stearato g 65. Segue la fase di compressione che permette di ottenere compresse di circa 500 mg di peso individuale che presentano una durezza idonea ad essere lentamente disciolte



in bocca e una palatabi conveniente.



RIVENDICAZIONI:

1. Composizioni farmaceutiche orali "taste masking" di uno o più ingredienti attivi comprendenti:

- una matrice inerte o lipofila costituita da alcoli a catena di atomi di carbonio C6-C20 oppure da acidi grassi C8-C20 o da esteri di acidi grassi con glicerolo o sorbitolo o altro polialcool a catena di atomi di carbonio non superiore a sei;
- una matrice anfifila;
- una matrice idrofila esterna e contenente le precedenti matrici;
- eventuali eccipienti funzionali alla stabilità della forma farmaceutica definita.

2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui le sostanze anfifiliche sono costituite da lipidi polari di tipo I o II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), ceramidi, glicolialchileteri, esteri di acidi grassi con polietilenglicoli.

3. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 2, in cui le sostanze anfifiliche sono scelte fra lecitina di origine animale o vegetale, fosfolipidi purificati, dietilenglicolemonoetiletere, lauroil-gliceridipolietilenati, stearoil-gliceridipolietilenati o loro miscele.

4. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui la matrice idrofila esterna è costituita da sostanze scelte fra idrossialchilcellulose, carbossialchilcellulose, polisaccaridi, destre, polialcoli, pectine, amidi e derivati.

5. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1 in cui la matrice lipofila è formata da acido stearico, acido palmitico, acido miristico,

mono-, di- o triglicerici di acidi grassi insaturi o idrogenati, alcool cetilico, isopropil miristato, isopropilpalmitato, cere o loro miscele.

6. Composizioni farmaceutiche come descritte nelle rivendicazioni precedenti, ottenibili incorporando dapprima, in modo totale o parziale, il principio attivo nella matrice inerte o lipofila mediante granulazione o fusione o impasto a temperatura superiore al punto di fusione del grasso e quindi, dopo miscelazione con la sostanza o le sostanze di natura anfifilica, sottoponendo la matrice mista a compressione in presenza di sostanze in grado di formare per compattazione una matrice idrofila.

7. Composizioni farmaceutiche come descritte nelle rivendicazioni precedenti, ottenibili incorporando dapprima, in modo totale e parziale il principio attivo nella matrice anfifila e quindi, mediante granulazione o fusione o impasto a temperatura superiore al punto di fusione, nella matrice lipofila; si sottopone quindi la matrice mista a compressione in presenza di sostanze in grado di formare per compattazione una matrice idrofila.

8. Composizioni farmaceutiche come descritte nelle rivendicazioni precedenti, in forma di compresse masticabili o erodibili nella cavità boccale o nel primo tratto del tubo digerente.

9. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'ingrediente attivo è un antiinfiammatorio non steroideo o un antibatterico topico.

10. Composizioni secondo la rivendicazione 9, in cui l'ingrediente attivo è scelto fra naprossene, ibuprofene, ketoprofene, diclofenac, acido tiaprofenico, nimesulide, clorexidina, benzydamina, tibezone ioduro, cetilpiridinio cloruro, benalconio cloruro, fluoruro di sodio.

Milano, 3 marzo 2000

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

Fungo



